

Der Placebo-Effekt in der Behandlung von Depression

Irving Kirsch

Am 26. Februar 2008 wurde ein von mir und meinem Kollegen verfasster Artikel in der Zeitschrift *PLoS Medicine* (Kirsch et al., 2008) veröffentlicht. Als ich an diesem Morgen erwachte, entdeckte ich, dass unser Artikel Titelgeschichte aller führenden inländischen Zeitungen im Vereinigten Königreich war. Einige Monate später lud mich Random House ein, den Artikel als Buch mit dem Titel *The Emperor's New Drugs: Exploding the Antidepressant Myth* auszuarbeiten, das seither ins Französische, Italienische, Japanische, Polnische und Türkische übersetzt worden ist (Kirsch, 2009). Zwei Jahre darauf war das Buch samt der darin berichteten Forschung Thema einer fünf-seitigen Titelgeschichte in dem einflussreichen Amerikanischen Nachrichtenmagazin *Newsweek*. Und weitere zwei Jahre später stand das Thema in einer 15-minütigen Sendung bei *60 Minutes* im Brennpunkt, Amerikas hochrangigem TV-Nachrichtenprogramm. Irgendwie wurde ich vom sanftmütigen Universitätsprofessor zum Medien-Superhelden – oder auch zum Super-Schurken verwandelt worden, je nachdem, wer gefragt wurde. Was hatten meine Kollegen, was hatte ich getan um diese Verwandlung zu rechtfertigen?

Um diese Frage zu beantworten, müssen wir in das Jahr 1998 zurück gehen, als wir, ein ehemaliger Student, Guy Sapirstein, und ich in einer Online Zeitschrift der *American Psychological Association* (Kirsch & Sapirstein, 1998) eine Metaanalyse zu Antidepressiva veröffentlichten (vgl. Abb. 1). Die Metaanalyse ist ein statistisches Werkzeug, um eine große Zahl von Untersuchungen zum gleichen Thema zu sammeln und zu analysieren. Als das Verfahren neu war, war es etwas umstritten, aber jetzt erscheinen Metaanalysen in allen großen medizinischen Fachzeitschriften und gelten allgemein als bestes und zuverlässigstes Verfahren, damit Daten aus Studien mit unterschiedlichen und bisweilen widersprüchlichen Ergebnissen Sinn ergeben.

Irving Kirsch

Associate Director, Program in Placebo Studies (PiPS) and Lecturer in Medicine
Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, USA

Der Placebo-Effekt in der Behandlung von Depression*)

Man nimmt an, dass Antidepressiva wirken, indem sie ein chemisches Ungleichgewicht, insbesondere einen Serotoninmangel im Gehirn beheben. Aber die Analyse der veröffentlichten und unveröffentlichten Daten, welche von den Arzneimittelherstellern zurückgehalten wurden, zeigten, dass der meiste (wenn nicht aller) Nutzen dem Placebo-Effekt zuzuschreiben ist. Manche Antidepressiva heben das Serotonin-Niveau an, andere senken es und weitere wirken sich überhaupt nicht auf das Serotonin aus. Dennoch zeigen alle den gleichen therapeutischen Nutzen. Anstatt die Depression zu heilen, können einige gängige Antidepressiva eine biologische Vulnerabilität induzieren, die bewirkt, dass Menschen danach mit höherer Wahrscheinlichkeit depressiv werden. Andere Behandlungsarten (z.B. Psychotherapie und körperliches Training) rufen den gleichen kurzfristigen Nutzen wie Antidepressiva hervor, zeigen eine bessere langfristige Effektivität und das ohne die Nebenwirkungen und gesundheitlichen Risiken der Medikamente.

Schlüsselwörter: Antidepressiva, Placebo, Depression, Psychotherapie

The Placebo Effect in the Treatment of Depression

Antidepressants are supposed to work by fixing a chemical imbalance, specifically, a lack of serotonin in the brain. But analyses of the published and the unpublished data that were hidden by the drug companies reveal that most (if not all) of the benefits are due to the placebo effect. Some antidepressants increase serotonin levels, some decrease serotonin, and some have no effect at all on serotonin. Nevertheless, they all show the same therapeutic benefit. Instead of curing depression, popular antidepressants may induce a biological vulnerability making people more likely to become depressed in the future. Other treatments (e.g., psychotherapy and physical exercise) produce the same short term benefits as antidepressants, show better long term effectiveness, and do so without the side effects and health risks of the drugs.

Keywords: Antidepressants, placebo, depression, psychotherapy

Irving Kirsch, PhD
1309 Beacon Street, 2nd floor
Brookline, MA 02448
USA
irvkirsch@gmail.com

erhalten: 7.3.2016

akzeptiert: 15.3.2016

*) Vortrag am 5.3.2016 auf der Jahrestagung der MEG in Bad Kissingen. Übersetzung ins Deutsche von Alida Iost-Peter.

Meta-analysis of the placebo effect in depression (Kirsch & Sapirstein, 1998)

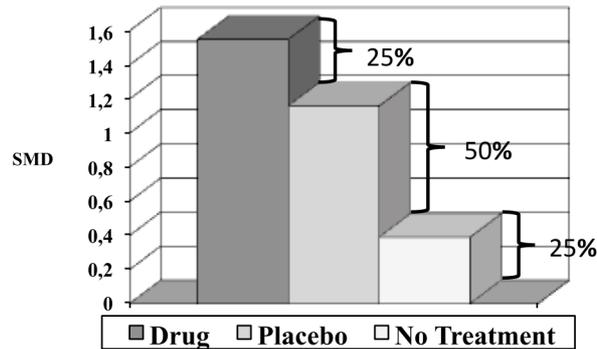


Abb. 1: Die erste Meta-Analyse zum Placeboeffekt bei Depressionen von Kirsch & Sapirstein (1998)

Als Sapirstein und ich mit unserer Analyse der Daten aus klinischen Untersuchungen von Antidepressiva begannen, interessierten wir uns nicht sonderlich für Antidepressiva. Vielmehr galt unser Interesse dem Verständnis des Placebo-Effekts, wie schon in meiner gesamten wissenschaftlichen Laufbahn. Ich fragte mich: wie geht das zu, dass der Glaube, man habe ein Medikament eingenommen, etwas von der Wirkung dieses Medikaments produzieren kann?

Sapirstein und ich hatten den Eindruck, dass Depression gut geeignet sei, um uns Placebowirkungen anzusehen. Schließlich ist eines der wesentlichen Merkmale von Depression das Gefühl der Hoffnungslosigkeit, das depressive Menschen empfinden. Fragt man Depressive, was in ihrem Leben am schlimmsten sei, so sagen viele, es sei ihre Depression. Der britische Psychologe John Teasdale nannte das "über die Depression deprimiert sein". Wenn dem so ist, könnte allein schon das Versprechen einer wirkungsvollen Behandlung die Depression erleichtern, indem Hoffnung die Hoffnungslosigkeit ersetzt – die Hoffnung nämlich, dass man schließlich wieder gesund werden wird. Mit diesem Gedanken begaben wir uns daran, den Placebo-Effekt bei der Depression zu messen.

Sapirstein und ich forschten in der Literatur nach Studien, in welchen Patienten nach dem Zufallsprinzip entweder ein wirkungsloses Placebo erhielten oder keinerlei Behandlung. Die von uns gefundenen Untersuchungen enthielten auch Daten zur Reaktion auf Antidepressiva, denn nur hier finden sich Daten zur Reaktion auf Placebos bei depressiven Patienten. Die Wirkung der Medikamente interessierte mich nicht besonders. Ich ging davon aus, Antidepressiva seien wirkungsvoll. Als Psychotherapeut

Antidepressiva und Placebo

überwies ich meine schwer depressiven Patienten gelegentlich an Ärzte, damit sie Antidepressiva verschrieben bekommen. Manchmal verbesserte sich der Zustand meiner Patienten, wenn sie mit der Einnahme der Antidepressiva begannen, manchmal nicht. Wenn sie sich besser fühlten, nahm ich an, dass das an der Wirkung des Medikaments lag. In Anbetracht meines schon lang bestehenden Interesses für den Placebo-Effekt hätte ich es besser wissen müssen, aber damals war das nicht der Fall.

Als Sapirstein und ich die ermittelten Daten analysierten, waren wir nicht überrascht, bei der Depression einen entschiedenen Placebo-Effekt zu finden. Was uns jedoch überraschte: wie gering der Medikamenten-Effekt war. 75% der Besserung in der Medikamenten-Gruppe trat auch ein, wenn die Patienten Scheinmedikamente ohne jegliche aktive Substanzen erhielten. Unnötig zu sagen, dass unsere Metaanalyse sich als sehr strittig erwies. Ihre Veröffentlichung führte zu hitzigen Auseinandersetzungen. Die Reaktion der Kritiker lautete, dass diese Daten nicht stimmen konnten. Vielleicht hatte unsere Untersuchung uns dahin geführt, eine nicht repräsentative Untergruppe klinischer Tests zu analysieren. Die Kritiker sagten, Antidepressiva seien in vielen Tests bewertet worden und ihre Wirksamkeit sei gut belegt.

Im Bemühen, auf die Kritik zu reagieren, entschieden wir, unsere Studie anhand eines anderen Sets klinischer Tests zu replizieren (Kirsch et al., 2002). Dazu bedienten wir uns des *Freedom of Information Act (FOIA)*¹⁾, um die *Food and Drug Administration (FDA)*²⁾ um jene Unterlagen zu bitten, welche die pharmazeutischen Firmen im Zuge des Zulassungsprocedures zur Anerkennung von sechs neuen Generationen von Antidepressiva eingereicht hatten. Diese betrafen den Großteil der Verschreibungen zu jener Zeit. Diese FDA-Datensammlung hat eine Reihe von Vorteilen. Ganz wichtig ist, die FDA verlangt von den pharmazeutischen Firmen, dass sie über alle von ihnen gesponserten klinischen Tests informieren. So verfügten wir über Daten sowohl von unveröffentlichten als auch von veröffentlichten Untersuchungen. Das hat sich als sehr wichtig erwiesen. Fast die Hälfte aller klinischen, von den pharmazeutischen Firmen gesponserten Tests sind nicht veröffentlicht worden. Lediglich die pharmazeutischen Firmen und die FDA kannten die Ergebnisse der unveröffentlichten Tests, und fast allen misslang, gegenüber dem Placebo einen signifikanten Nutzen des Medikaments zu finden. Ein zweiter Vorteil der FDA-Datensets besteht darin, dass bei allen erhobenen Daten das gleiche Messinstrument für Depression eingesetzt wurde, die *Hamilton depression scale (HAM-D)*. Das erleichterte das Verständnis für die klinische Bedeutung des Unterschieds zwischen Medikament und Placebo. Schließlich stellten die Daten in der FDA-Datensammlung die Grundlage für die Zulassung der Medikamente dar, deshalb haben sie einen besonderen Status. Falls bei diesen Tests irgend etwas nicht stimmte, so wären die Medikamente erst gar nicht zugelassen worden.

In den Daten, die wir von der FDA erhalten haben, zeigten sich nur 43% der getesteten Medikamente den Placebos als statistisch signifikant überlegen. Die übrigen 57% waren fehlgeschlagene oder negative Tests. Unsere Analyse ergab, dass die Re-

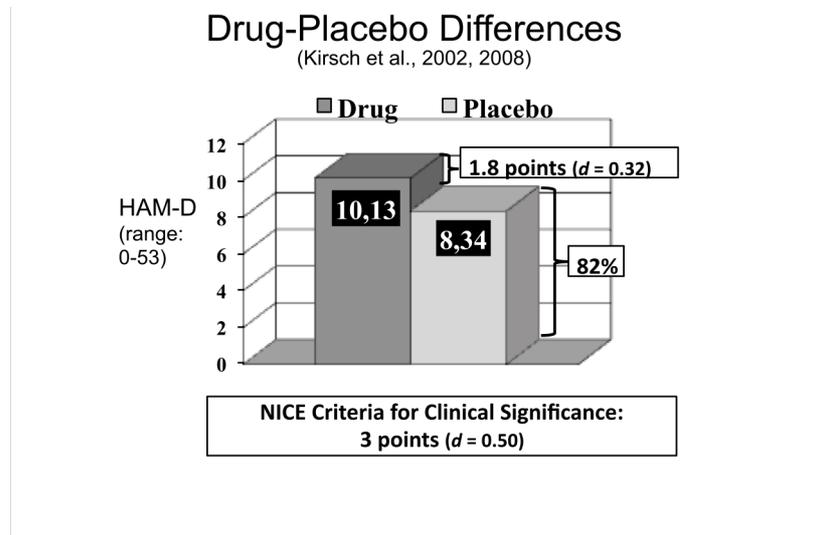


Abb. 2: Unterschiede zwischen Medikament und Placebo (Kirsch et al., 2002, 2008)

aktion auf diese Antidepressiva zu 82% auf Placebowirkung beruhte. In der Folge wiederholten meine Kollegen und ich unsere Metaanalyse an einer größeren, bei der FDA eingereichten Anzahl von Tests (Kirsch et al., 2008). Auch bei dieser erweiterten Datenmenge fanden wir wiederum, dass 82% der Medikamentenwirkung durch Placebowirkung verdoppelt war. Wichtiger noch, bei beiden Analysen betrug der durchschnittliche Unterschied zwischen Medikament und Placebo weniger als zwei Punkte auf der HAM-D-Skala. Diese besteht aus 17 Items und die Testpersonen können zwischen 0 und 53 Punkten erreichen, je nach Ausmaß ihrer Depression. 6 Punkte können allein aufgrund eines veränderten Schlafmusters zustande kommen, ohne dass sich andere Depressions-Symptome ändern. So waren also die 1.8 Punkte Unterschied, die wir zwischen Medikament und Placebo fanden, tatsächlich sehr gering – gering genug, um klinisch nicht signifikant zu sein (vgl. Abb. 2). Aber Sie müssen nicht mir glauben, wie gering dieser Unterschied ist. Das *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, das Behandlungsrichtlinien für den National Health Service im Vereinigten Königreich entwickelt, hat als Kriterium für klinische Signifikanz einen 3-Punkte-Unterschied zwischen Medikament und Placebo auf der HAM-D festgelegt (NICE, 2004). Wenn man also veröffentlichte und unveröffentlichte Daten kombiniert, so zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Antidepressiva gegenüber wirkungslosen Placebos.

Es wurde argumentiert, das NICE-Kriterium sei willkürlich (z.B. Turner & Rosenthal, 2008), und das stimmt. Es ist genauso willkürlich wie $p < 0.5$ als Kriterium für statistische Signifikanz zu wählen. Indessen haben Joanna Moncrieff und ich ein

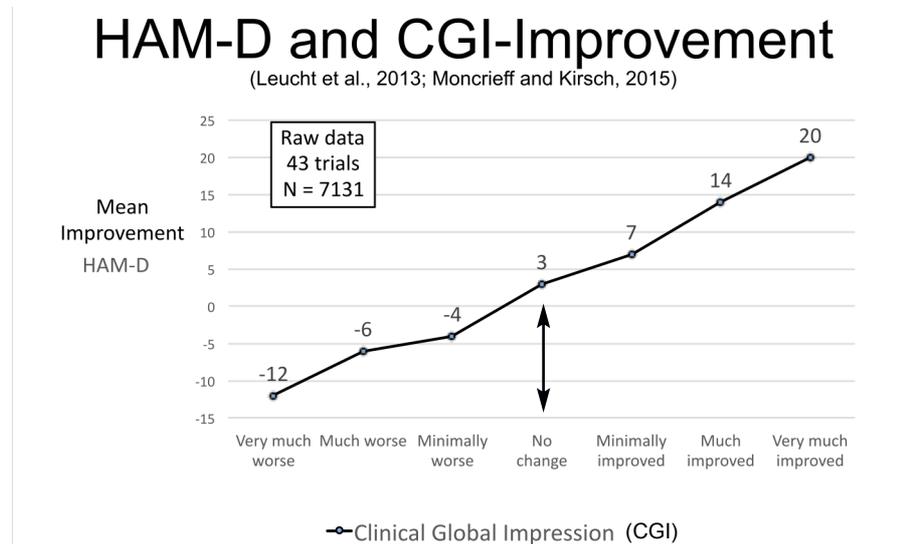


Abb. 3: Vergleich zwischen HAM-D und CGI-I; eine Verbesserung von 3 Punkten bei HAM-D entspricht "keiner Veränderung" bei CGI (Leucht et al. 2013; Moncrieff & Kirsch, 2015).

nicht-willkürliches Kriterium für klinische Signifikanz entdeckt (Moncrieff & Kirsch, 2015). Im Jahr 2013 haben Stefan Leucht und Kollegen (Leucht et al., 2013) Einstufungen auf der HAM-D-Skala mit jenen auf der *Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) scale* (Guy, 1976) verglichen, einer 7-Punkte-Skala, auf der Kliniker Patienten von 1 (sehr stark verbessert) über 4 (keine Veränderung) bis 7 (sehr viel schlechter) einstufen. Leucht benutzte Patienten-Daten aus 43 klinischen Untersuchungen an 7.131 Patienten und stellte fest, dass der durchschnittliche Veränderungswert auf der HAM-D-Skala für Patienten, die auf der CGI-I-Skala als gar nicht verändert eingestuft waren, bei 3 Punkten lag, also genau bei jenem Kriterium, das NICE als klinisch bedeutende Verbesserung festgelegt hat (vgl. Abb. 3). Also besteht das Problem mit dem NICE Kriterium darin, dass es zu ungenau ist. Ein 3-Punkte-Unterschied auf der HAM-D-Skala kann von Klinikern bei ihren Patienten überhaupt nicht als Unterschied entdeckt werden. Ein vernünftigeres Kriterium wäre eine Veränderung auf der HAM-D-Skala, die einer CGI-I- Einstufung als „geringe Verbesserung“ entspricht. Nach Leucht et al.'s Daten entspräche die Einstufung „geringe Verbesserung“ einer Abnahme um 7 HAM-D-Testpunkte.

An dieser Stelle sollte ich auf den Unterschied zwischen statistischer und klinischer Signifikanz hinweisen. Statistische Signifikanz betrifft die Reliabilität eines Effektes. Ist das ein tatsächlicher Effekt oder nur ein zufälliger? Statistische Signifikanz sagt nichts aus über die Höhe des Effektes. Klinische Signifikanz andererseits betrifft

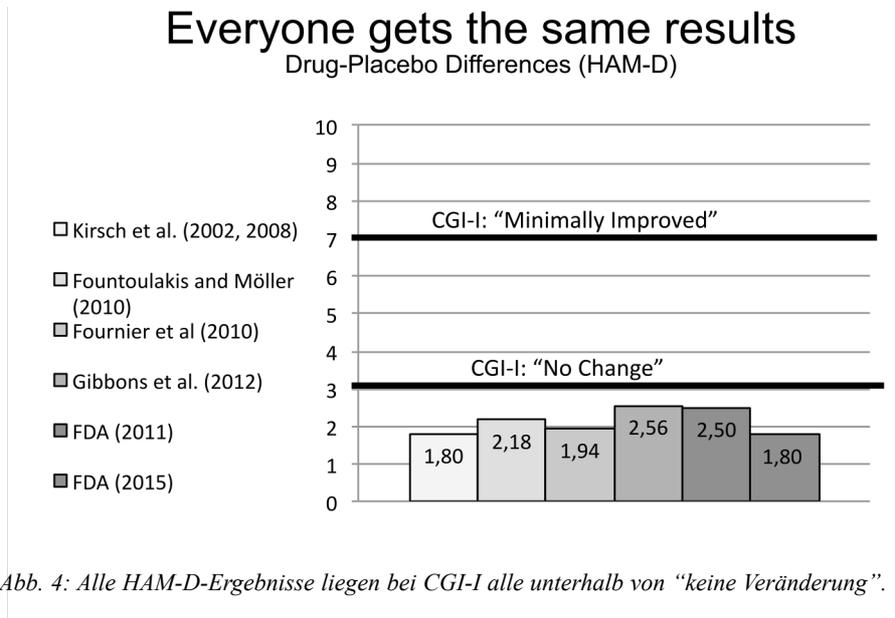


Abb. 4: Alle HAM-D-Ergebnisse liegen bei CGI-I alle unterhalb von "keine Veränderung".

das Ausmaß des Effekts und ob er im Leben eines Menschen einen Unterschied bedeutet. Stellen Sie sich beispielsweise vor, eine Untersuchung an 500.000 Personen hat ergeben, dass Lächeln die Lebenserwartung erhöht – und zwar um fünf Minuten. Bei 500.000 Testpersonen kann ich Ihnen so ziemlich garantieren, dass dieser Unterschied statistisch signifikant sein wird; klinisch hingegen ist er bedeutungslos.

Seither sind unsere Analysen wiederholt repliziert worden (Fountoulakis & Möller, 2011; Fournier et al., 2010; NICE, 2004; Turner et al., 2008). Bei einigen Wiederholungen wurden unsere Daten benutzt, andere analysierten andere klinische Tests. Die FDA nahm sogar ihre eigene Metaanalyse bei allen von ihr zugelassenen Antidepressiva vor (Khin et al., 2011). Trotz aller Unterschiede in der Art der Datenbearbeitung sind die Werte beachtlich stabil geblieben. Die Unterschiede auf der HAM-D-Skala sind durchgehend klein geblieben – immer unterhalb des Wertes, welcher der CGI-I-Einstufung „keine Veränderung“ entspricht (vgl. Abb. 4). Thomas P. Laughren, Direktor der FDA-Abteilung für psychiatrische Produkte, gestand das im Amerikanischen TV-Nachrichtenprogramm *60 Minutes* ein: „Ich denke, wir stimmen alle darin überein, dass die Veränderungen, die man in den kurzfristigen Tests sieht, nämlich der Unterschied in der Besserung zwischen Medikament und Placebo, eher gering ist.“

Nicht nur die kurzfristigen Tests zeigen einen geringen, klinisch nicht signifikanten Unterschied zwischen Medikament und Placebo. NICE (2004) fand in ihrer Metaanalyse der veröffentlichten klinischen Tests, dass auch bei den Langzeituntersu-

Antidepressiva und Placebo

chungen der Unterschied zwischen Medikament und Placebo nicht größer war, als bei den Kurzzeituntersuchungen. Der Unterschied zwischen Medikament und Placebo ist gering, und zwar so gering, dass Praktiker ihn überhaupt nicht entdecken können.

Schwere der Depression und Wirksamkeit von Antidepressiva

In der Kritik an unserer Metaanalyse von 2002 wurde argumentiert, dass unsere Resultate sich auf klinische Tests an nicht so schwer depressiven Testpersonen bezogen. Bei schwerer depressiven Patienten werde sicher ein erheblicherer Unterschied gefunden. Diese Kritik brachte meine Kollegen und mich tatsächlich dazu, die Daten der FDA 2008 ein weiteres Mal zu analysieren (Kirsch et al., 2008). Wir teilten die klinischen Untersuchungen des FDA Datenbestands zu Beginn gemäß der Schwere der Depression bei den Patienten ein, indem wir die herkömmlichen Kategorien für Depressionen benutzten. Dabei stellte sich heraus, dass nur eine einzige Untersuchung an mäßig depressiven Patienten durchgeführt worden war und es nicht gelang, irgend einen signifikanten Unterschied zwischen Medikament und Placebo zu finden; tatsächlich lag der Unterschied praktisch bei Null (0.07 Punkte auf der HAM-D-Skala). Alle übrigen Untersuchungen waren an Patienten mit einem durchschnittlichen Baseline-Wert für Depression der Kategorie „sehr schwer“ durchgeführt worden, und selbst bei diesen Patienten lag die Medikamenten-Placebo-Differenz unterhalb des klinischen Signifikanz-Niveaus

Dennoch machte die Schwere einen Unterschied. Patienten mit extrem schwerer Depression, deren Testwert auf der HAM-D-Skala zumindest bei 28 lag, zeigten eine durchschnittliche Medikamenten-Placebo Differenz von 4.36 Punkten. Diese liegt oberhalb des von NICE (2004) vorgeschlagenen Kriteriums für klinische Signifikanz, allerdings sehr wohl unterhalb der 7-Punkte-Differenz, die der CGI-I Einstufung für „minimale Verbesserung“ entspricht.

Um herauszufinden, wie viele Patienten in die Gruppe der Schwerstdepressiven gehörten, bat ich Mark Zimmermann von der *Brown University School of Medicine*, mir die Rohdaten einer Studie zu überlassen, bei welcher er und seine Kollegen die HAM-D-Testwerte von Patienten beurteilt hatten, welche die Diagnose unipolare schwer depressive Störung (major depressive disorder, MDD) erhalten hatten, nachdem sie sich zur Aufnahme in einer ambulanten psychiatrischen Praxis vorgestellt hatten (Zimmermann et al., 2005). Nur etwa 10% dieser Patienten wiesen HAM-D-Testwerte von 28 oder mehr Punkten auf. Das legt nahe, dass 90% der depressiven Patienten keinen klinisch signifikanten Nutzen von den Antidepressiva haben, die ihnen verschrieben werden.

Allerdings könnte mit diesem 10%-Wert die Zahl der Menschen überschätzt werden, denen Antidepressiva nützen. Antidepressiva werden auch Personen verschrieben, auf welche die Diagnose schwere Depression nicht zutrifft. Der Lieblingshund meines Nachbarn starb – und sein Arzt verschrieb ihm ein Antidepressivum. Ein Freund in USA erhielt die Diagnose Muskelkrämpfe im Lendenbereich und bekam ein

Antidepressivum verschrieben. Ich habe nicht mitgezählt, wie viele Leute mir berichtet haben, dass ihnen wegen Schlaflosigkeit ein Antidepressivum verschrieben wurde – obgleich Schlaflosigkeit eine häufig aufgeführte Nebenwirkung von Antidepressiva ist. Etwa 20% der an Schlaflosigkeit leidenden Patienten in USA bekommen von ihrem Hausarzt als Medikament Antidepressiva verschrieben (Simon & VonKorff, 1997), obgleich „diese Popularität von Antidepressiva gegen Schlaflosigkeit keineswegs durch eine Vielzahl überzeugender Daten gestützt wird, sondern nur durch die Meinung und den Glauben der sie verschreibenden Ärzte“ (Wiegand, 2008).

Die Versuche anderer Forscher, das Verhältnis zwischen ursprünglicher Schwere und Medikamenten-Placebo-Unterschieden zu bewerten, haben unterschiedliche Ergebnisse gebracht. Einige kommen zum gleichen Verhältnis wie wir (z.B. Fournier et al., 2010; Khin et al., 2011), während andere keinen Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und Medikamenten-Placebo-Unterschied finden (z.B. Fountoulakis et al., 2013; Locher et al., 2015). Aber in allen Metaanalysen werden insgesamt Medikamenten-Placebo-Unterschiede gefunden, die unterhalb der NICE Kriterien für klinische Signifikanz liegen. Die Frage lautet also: Gibt es eine Untergruppe schwer depressiver Patienten, für welche Antidepressiva klinisch doch wirksam sind oder fehlt ihnen die Effektivität für alle Schweregradstadien der Erkrankung?

Voraussage einer Reaktion auf die Behandlung

Einer der wenigen Voraussagefaktoren für die Reaktion auf die Behandlung einer Depression ist ihre Schwere. Die Art des Antidepressivums hat wenig bis gar keinen Einfluss auf den Behandlungserfolg. In folgender Zusammenfassung von Metaanalysen aus dem Jahr 2011 werden Antidepressiva miteinander verglichen:

Auf Grundlage von 234 Untersuchungen konnten keine relevanten Unterschiede in Effizienz und Effektivität bei der Behandlung akuter, fortgesetzter und chronischer MDD gefunden werden. Es konnten keine Unterschiede in der Wirksamkeit bei Patienten mit Begleiterscheinungen gefunden werden oder in nach Alter, Geschlecht, Ethnie oder Komorbidität unterteilten Gruppen [...] Derzeitige Befunde rechtfertigen keine Empfehlung für ein bestimmtes Antidepressivum der zweiten Generation auf Grundlage von Wirksamkeitsunterschieden. (Gartlehner et al., 2011)

Obgleich die Art des Medikaments keinen klinisch signifikanten Unterschied im Ergebnis bewirkt, ist das bei der Reaktion auf Placebo schon der Fall. Fast alle Antidepressivum-Tests enthalten einen Placebo-Durchgang in der Eingangsphase. Ehe eine Testung beginnt, erhalten alle Patienten ein oder zwei Wochen lang ein Placebo. Nach dieser Eingangsphase werden die Patienten wieder untersucht und jeder, der sich deutlich verbessert hat, wird von der weiteren Testung ausgeschlossen. So bleiben diejenigen Patienten übrig, die überhaupt keinen Nutzen vom Placebo hatten, und jene, denen es nur ein klein wenig genützt hat. Diese Patienten werden nun nach Zufall der

Antidepressiva und Placebo

Gruppe zugewiesen, welche das Medikament erhält oder jener, die beim Placebo bleibt. Wie sich herausstellt, ist es bei denjenigen Patienten, die in der Eingangsphase zumindest eine leichte Besserung zeigen, am wahrscheinlichsten, dass sie auf das tatsächliche Medikament reagieren; das zeigen nicht nur die Einstufungen der Ärzte, sondern auch Veränderungen der Gehirnfunktionen (Hunter et al., 2006; Quitkin et al., 1998).

Wie bekamen diese Medikamente ihre Zulassung?

Wie konnte das geschehen, dass Medikamente mit derart geringer Wirksamkeit von der FDA zugelassen wurden? Dazu muss man die Kriterien verstehen, welche die FDA bei der Zulassung verwendet. Die FDA verlangt zwei angemessen durchgeführte klinische Tests, die einen signifikanten Unterschied zwischen Medikament und Placebo aufweisen. Aber da gibt es ein Schlupfloch: Bei der Anzahl durchgeführter Tests auf der Suche nach den beiden signifikanten Tests gibt es keine Beschränkung. Tests mit negativem Ergebnis zählen einfach nicht! Des Weiteren wird die klinische Bedeutung der Ergebnis nicht in Betracht gezogen. Das einzige was zählt ist die statistische Signifikanz der Resultate.

Das ungeheuerlichste Beispiel für die Umsetzung dieser Kriterien zeigt sich in der Zulassung von *Vibryd* 2011 durch die FDA. Es wurden sieben kontrollierte Wirksamkeitstests durchgeführt. Die ersten fünf verfehlten jeglichen signifikanten Unterschied, gemessen anhand jedweden Depressionsmaßes, und der durchschnittliche Unterschied zwischen Medikament und Placebo bei diesen Untersuchungen lag bei weniger als einem halben Punkt auf der HAM-D-Skala; bei zwei dieser fünf Tests ging der Unterschied sogar zugunsten des Placebos. Die Firma führte zwei weitere Tests durch und schaffte es, geringe aber signifikante Medikament-Placebo-Unterschiede zu erhalten (1.70 Punkte). Der durchschnittliche Unterschied über alle sieben Tests lag bei 1.01 Punkten auf der HAM-D-Skala. Das reichte der FDA aus, die Zulassung zu erteilen sowie folgende Information an Ärzte und Patienten zu geben: „Die Wirksamkeit von VIIBRYD konnte in zwei 8-wöchigen, randomisierten, doppelblind- und placebo-kontrollierten Tests festgestellt werden.“ Die fünf gescheiterten Tests, die den beiden erfolgreichen vorausgegangen waren, wurden mit keinem Wort erwähnt.

Das Versäumnis, die gescheiterten Tests zu erwähnen, war kein reines Versehen; es zeigt einen seit Jahrzehnten bestehenden, sorgfältig ausgeklügelten Grundsatz. Meines Wissens gibt es nur ein Antidepressivum, bei welchem die FDA auch über das Vorhandensein negativer Tests informierte. Diese Ausnahme ist Citalopram. Dass diese Information gegeben wurde, geht auf einen Einwand zurück, den Paul Leber erhob, der seinerzeit Direktor der FDA Abteilung für neuropharmakologische Medikamente war. In einem internen Memo vom 4. Mai 1998 schrieb Leber:

Irving Kirsch

„Ein Aspekt der Kennzeichnung verdient besondere Erwähnung. Der [Bericht] beschreibt nicht nur die klinischen Tests, welche den Beweis für die antidepressive Wirkung von Citalopram liefern, sondern erwähnt auch die angemessenen und gut kontrollierten Tests, die hier scheiterten [...] Der Abteilungsdirektor neigt zu der Ansicht, dass derlei Informationen weder für den Patienten noch für den verschreibenden Arzt von praktischem Nutzen seien. Ich widerspreche. Ich glaube, sowohl für den verordnenden Arzt, für den Patienten als auch für den Dritten im Bunde, der bezahlt, ist es – ohne dass sie direkten Zugang zu den offiziellen FDA-Berichten erhalten – nützlich zu erfahren, dass die antidepressive Wirkung von Citalopram nicht bei jedem kontrollierten klinischen Test, der diese aufzeigen sollte, auch tatsächlich erwiesen werden konnte. Mir ist bewusst, dass es in klinischen Untersuchungen oft nicht gelingt, die Wirksamkeit effektiver Medikamente zu dokumentieren; ich bezweifle allerdings, dass die Öffentlichkeit und selbst die Mehrheit der medizinischen Community sich dieser Tatsache bewusst ist. Ich bin überzeugt, dass sie nicht nur das Recht haben, das zu wissen, sondern dass sie es wissen müssen. Und darüber hinaus glaube ich, dass diese selektive Kennzeichnung, indem nur positive Tests beschrieben und die negativen ausgeschlossen werden, als potentiell ‚falsch und irreführend‘ angesehen werden kann.“

Ein Hoch auf Paul Leber! Nie bin ich diesem Ehrenmann begegnet noch habe ich mit ihm korrespondiert, aber wegen dieses Memos ist er einer meiner Helden.

Der Serotonin Mythos

Über die Jahre habe ich etwas sehr Merkwürdiges in der Antidepressivum-Literatur festgestellt. Werden Antidepressiva miteinander verglichen, so sind sie sich in ihrer Wirkung bemerkenswert ähnlich. Zum ersten Mal fiel mir das auf, als Guy Sapirstein und ich 1998 unsere Metaanalyse der veröffentlichten Literatur erstellten. Als wir anfangs sahen, wie gering der tatsächliche Medikamenteneffekt war, dachten wir, wir hätten vielleicht etwas falsch gemacht. Vielleicht hatten wir uns geirrt und Tests mit einbezogen, in denen unterschiedliche Arten von Antidepressiva ausgewertet worden waren. Vielleicht unterschätzten wir die tatsächliche Wirksamkeit von Antidepressiva, indem wir klinische Tests von weniger wirksamen Medikamenten mit eingeschlossen haben.

Ehe wir unsere Arbeit zur Veröffentlichung freigaben, kehrten wir zu den Daten zurück und überprüften die jeweilige Art des Antidepressivums in jedem Test: Bei manchen handelte es sich um selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), bei anderen um trizyklische Medikamente; jene antidepressiven Medikamenten, die weder SSRIs noch Trizyklide waren, bezeichneten wir als „andere Antidepressiva“. Dann stellten wir fest, dass es bei den von uns analysierten Tests noch eine vierte Kategorie von Medikamenten gab, die depressiven Patienten verabreicht und hinsichtlich ihrer Wirkung auf Depression ausgewertet worden waren, die überhaupt nicht als

Head to Head Comparisons

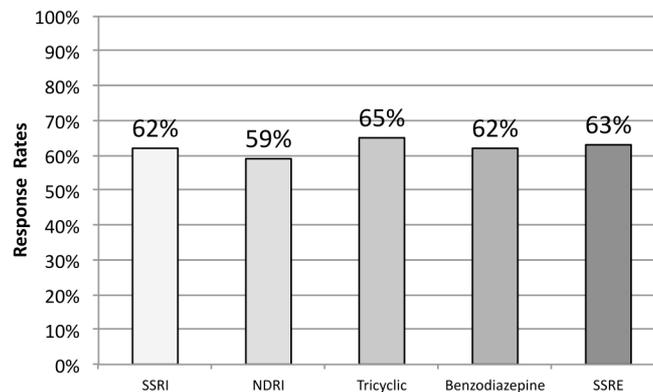


Abb. 5: Vergleich der Reaktionsraten auf verschiedener Antidepressiva mit völlig unterschiedlichen Wirkmechanismen.

Antidepressiva galten, wie z.B. Beruhigungsmittel und Schilddrüsenmedikamente.

Als wir die Medikamenten- und die Placebo-Reaktion auf jeden Medikamententyp analysierten, wartete eine weitere Überraschung auf uns: Es spielte überhaupt keine Rolle, welche Art Medikament die Patienten im Test erhalten hatten, - die Reaktion war immer die gleiche, und 75% der Reaktion war auch in den Placebo-Gruppen gefunden worden. Ich erinnere mich, wie beeindruckt ich von der Ähnlichkeit der Ergebnisse war, aber seither habe ich erfahren, dass das überhaupt nicht ungewöhnlich ist. Und seitdem habe ich dieses Phänomen immer wieder vorgefunden. Bei der STAR*D-Untersuchung, der mit 35 Mio \$ kostspieligsten klinischen Antidepressiva-Testung, die je durchgeführt wurde, sind Patienten, die nicht auf die verordneten SSRI reagierten, einem anderen Medikament zugewiesen worden. Einige wurden auf ein SNRI umgestellt, ein Medikament, von dem man annimmt, dass es sowohl das Norepinephrin als auch das Serotonin im Gehirn erhöht; andere wurden auf ein NDRI umgestellt, das angeblich Norepinephrin und Dopamin erhöht, ohne Serotonin zu beeinflussen. Und weitere Patienten erhielten schlicht ein anderes SSRI. Etwa einer von vier Patienten zeigte eine klinische Reaktion auf das neue Medikament, dabei spielte es jedoch keine Rolle, um welches neue Medikament es sich handelte. Der Effekt lag bei 26% bis 28%; mit anderen Worten, die Patienten reagierten alle genau gleich, ungeachtet der Art des Medikaments.

Die am häufigsten verschriebenen Antidepressiva sind die SSRIs, von denen man annimmt, dass sie selektiv den Neurotransmitter Serotonin betreffen. Indessen gibt es ein Antidepressivum, das auf eine ganz andere Art wirkt. Es ist Tianeptine und wurde

von einer französischen Zulassungsstelle für Medikamente zur Verschreibung als Antidepressivum zugelassen. Tianeptine ist ein SSRE, ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Verstärker. Anstatt die Menge an Serotonin im Gehirn zu steigern, vermindert es sie, so die Annahme. Falls die Theorie zutrifft, dass Depression durch einen Serotoninmangel verursacht wird, wäre zu erwarten, dass die Depression sich verschlimmert. Das trifft allerdings nicht zu. In klinischen Untersuchungen zum Vergleich der Wirkung von Tianeptine mit der von SSRIs und trizyklischen Antidepressiva zeigten 63% der Patienten eine signifikante Verbesserung (willkürlich definiert als ein 50%-iger Rückgang der Symptome), d.h. die gleiche Reaktionsrate, die bei dieser Art der Testung auch bei den SSRIs, bei den NDRI und bei Tricykliden gefunden wird (vgl. Abb. 5). Es spielt einfach keine Rolle, was in dem Medikament enthalten ist – mag es nun das Serotonin vermehren, vermindern oder überhaupt keine Wirkung auf Serotonin haben. Der Effekt auf die Depression bleibt der gleiche.

Wie würden Sie Pillen nennen, deren Wirkung unabhängig ist von ihrer chemischen Zusammensetzung? Ich nenne sie „Placebos“.

Antidepressiva als aktive Placebos

Alle Antidepressiva scheinen gleich effektiv zu sein, und obgleich der Unterschied zwischen Medikament und Placebo nicht klinisch signifikant ist, so ist er doch statistisch signifikant. Da liegt die Frage nahe: Was haben alle diese aktiven Medikamente gemeinsam, das deren Wirkung auf Depression zwar gering aber statistisch signifikant besser als Placebo macht?

Eine Gemeinsamkeit aller Antidepressiva ist, dass sie Nebenwirkungen hervorrufen. Warum ist das wichtig? Stellen Sie sich vor, Sie sind Versuchsperson in einem klinischen Test. Man sagt Ihnen, dass es sich um einen Doppel-blind-Versuch handelt und dass Sie vielleicht ein Placebo bekommen. Ferner teilt man Ihnen mit, welches die Nebenwirkungen des Medikaments sind. Die therapeutische Wirkung des Medikaments kann vielleicht erst nach Wochen verspürt werden, die Nebenwirkungen hingegen können aber rascher einsetzen. Werden Sie sich nicht fragen, welcher Gruppe Sie zugewiesen wurden, der Medikamenten- oder der Placebo-Gruppe, und wenn Sie eine der aufgeführten Nebenwirkungen spüren, würden Sie dann nicht den Schluss ziehen, dass Sie das wirkliche Medikament bekommen haben? In einer Untersuchung „erraten“ 89% der depressiven Patienten aus der Medikamenten-Gruppe korrekt, dass sie das wirkliche Antidepressivum bekommen hatten (Rabkin et al., 1986), und in einer anderen Studie, in welcher Antidepressiva und Benzodiazepine zur Behandlung von Panikstörungen getestet wurden, durchschauten 95% der Patienten in der aktiven Medikamenten-Gruppe die Verblindung (Margraf et al., 1991).

Nicht nur Patienten erkennen die Zuweisung zur jeweiligen Gruppe, sondern auch die Praktiker, die sie auf der HAM-D-Skala einstufen (Margraf et al., 1991; Rabkin et al., 1986). Tatsächlich finden Praktiker besser als Patienten heraus, welcher Gruppe letztere zugewiesen sind. Patienten mit dem echten Medikament „erraten“ ganz gut,

Antidepressiva und Placebo

dass sie in der Medikamenten-Gruppe sind, jene in der Placebo-Gruppe sind aber noch viel genauer. Die Kliniker hingegen sind im Erkennen der Zuweisung der Patienten sowohl zur Medikamentengruppe als auch zur Placebo-Gruppe sehr präzise. Die von Klinikern vorgenommenen Einstufungen wurden bei allen Antidepressiva-Tests als vorrangiges Ergebnis für die Vorlage bei der FDA bestimmt. Möglicherweise würde der Einsatz von Skalen, auf denen Patienten ihre depressiven Symptome einstufen, genauere Einschätzungen des Unterschieds zwischen Medikament und Placebo ergeben.

Mit anderen Worten: Klinische Tests sind nicht wirklich doppel-blind. Viele Patienten realisieren es, wenn ihnen das echte Medikament verabreicht wurde, desgleichen auch die Kliniker, welche das Ausmaß ihrer jeweiligen Depression einstufen, höchstwahrscheinlich aufgrund der Nebenwirkungen der Medikamente. Welche Auswirkungen wird das aller Wahrscheinlichkeit nach im klinischen Test haben? Da müssen wir nicht lange raten. Bret Rutherford und seine Kollegen von der Columbia University haben die Antwort gegeben. Sie prüften die Reaktion auf Antidepressiva anhand von Untersuchungen ohne Placebo-Gruppe im Vergleich zu Studien mit Placebo-Gruppe (Rutherford, Sneed & Roose, 2009). Der Hauptunterschied bestand darin, dass im ersten Fall Patienten und die Einstufenden sicher waren, dass die Patienten ein aktives Antidepressivum erhalten hatten, während sie bei den Placebo-kontrollierten Tests wussten, dass sie vielleicht ein Placebo bekommen hatten. Das Wissen, dass alle Patienten ein aktives Medikament erhalten hatten, steigerte die Wirkung des Medikaments signifikant. Damit wird die Hypothese gestützt, dass der relativ geringe Unterschied zwischen Medikament und Placebo bei den Antidepressiva-Tests zumindest teilweise dem Aufdecken der Verblindung und damit der Erkenntnis zu verdanken ist, dass der Patient sich in der Medikamenten-Gruppe befindet und zwar auf Grund der vom Medikament hervorgerufenen Nebenwirkungen.

Was ist zu tun?

Zusammenfassend ist zu sagen: Es gibt eine starke therapeutische Reaktion auf antidepressive Medikamente. Allerdings ist die Reaktion auf Placebos fast ebenso stark. Hieraus ergibt sich ein therapeutisches Dilemma. Der Medikamenten-Effekt der Antidepressiva ist nicht klinisch signifikant, der Placebo-Effekt hingegen schon. Was sollte angesichts dieser Erkenntnisse klinischerseits getan werden?

Eine Möglichkeit wäre, Placebos zu verschreiben, aber das wäre Betrug. Abgesehen davon, dass das ethisch fragwürdig wäre, bestünde auch die Gefahr des Vertrauensbruchs, und Vertrauen ist eines der wichtigsten klinischen Werkzeuge, über das Kliniker verfügen. Ein anderer Vorschlag ging dahin, Antidepressiva als aktive Placebos³⁾ einzusetzen. Aber diese Alternative ist aufgrund der mit Antidepressiva verbundenen Risiken problematisch. Zu den Nebenwirkungen der Antidepressiva zählen: sexuelle Dysfunktion (die 70% bis 96% der Patienten betreffen kann, die SSRIs erhalten; Clayton et al., 2006; Serretti et al., 2009), langfristige Gewichtszunahme, Insomnie, Übelkeit und Diarrhöe. Viele Personen, welche Antidepressiva absetzen wollen,

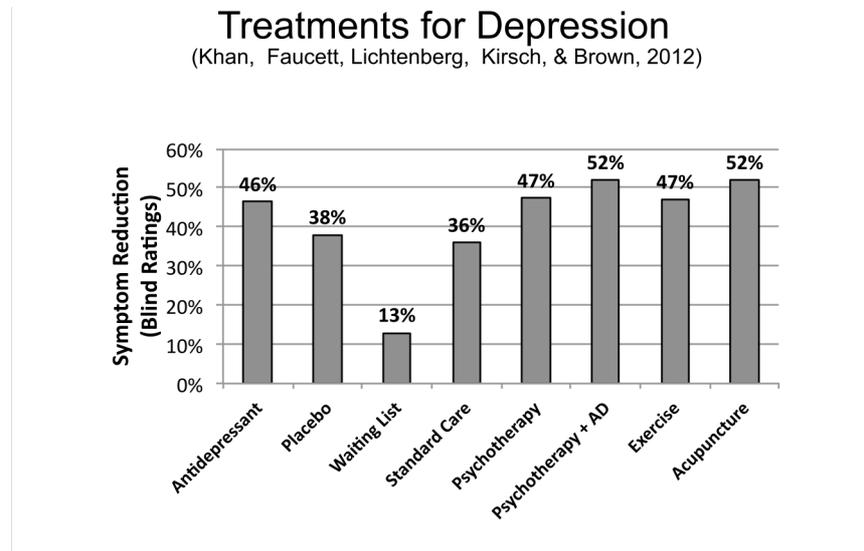


Abb. 6: Ausmaß der Symptomreduktion bei verschiedenen Depressionsbehandlungen

zeigen Entzugssymptome (Rosenbaum et al., 1998). Antidepressiva wurden auch mit gesteigerter Suizidalität und mit gewalttätigen, kriminellen Aktivitäten bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Zusammenhang gebracht (Molero et al., 2015; Stone, 2014; Stone et al., 2009). Ältere Erwachsene haben ein vermehrtes Schlaganfall-Risiko und es besteht die Gefahr für alle möglichen Todesursachen (Andrews et al., 2012). Für Schwangere unter Antidepressiva besteht eine verstärkte Gefahr für Fehlgeburten, bzw. für ihre Kinder besteht eine größere Wahrscheinlichkeit, mit Autismus, Missbildungen und chronischem Lungenhochdruck geboren zu werden (Dolmar et al., 2013). Darüber hinaus wurden einige dieser Risiken mit der Einnahme von Antidepressiva im Frühstadium der Schwangerschaft in Zusammenhang gebracht, wenn Frauen noch nicht wissen, dass sie schwanger sind.

Eine der überraschendsten gesundheitlichen Konsequenzen des Gebrauchs von Antidepressiva indessen betrifft alle Altersgruppen: Antidepressiva erhöhen das Rückfallrisiko. Nach einer Behandlung mit Antidepressiva ist die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Erkrankung an Depression viel höher als bei einer Behandlung mit anderen Mitteln – einschließlich einer Placebo-Behandlung (Andrews et al., 2012; Babyak et al., 2000; Dobson et al., 2008). Das Rückfallrisiko ist abhängig vom Ausmaß der Veränderung der Neurotransmitter im Gehirn, die das jeweilige Antidepressivum bewirkt hat.

Angesichts dieser Gesundheitsrisiken sollten Antidepressiva nicht als erste Wahl bei der Behandlung von Depression gegeben werden. Eine bessere Alternative ist der Einsatz nicht-medikamentöser Behandlungen. Meine Kollegen und ich haben eine

Antidepressiva und Placebo

Metaanalyse verschiedener Behandlungen bei Depression, einschließlich derjenigen mit Antidepressiva, Psychotherapie, einer Kombination von Psychotherapie und Antidepressiva sowie „alternativen“ Behandlungsformen erstellt, einschließlich Akupunktur und körperlichem Training (Khan et al., 2012; vgl. Abb. 6). Wir konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Behandlungen und innerhalb verschiedener Psychotherapieansätze feststellen. Wenn verschiedene Behandlungsformen gleich effektiv sind, sollte die Wahl unter dem Gesichtspunkt von Risiko und Schaden getroffen werden, wobei unter allen diesen Behandlungen antidepressive Medikamente die risikoreichsten und schädigendsten sind. Wenn überhaupt, so sollten sie als letzter Ausweg eingesetzt werden, wenn die Depression extrem schwer ist und alle anderen Behandlungsalternativen versucht wurden und fehlgeschlagen sind.

Die am besten erforschte Alternative zu Antidepressiva ist kognitive Verhaltenstherapie. In der kurzzeitigen Anwendung ist sie ebenso effektiv, wenn auch kostspieliger als die medikamentöse Behandlung. Langfristig hingegen ist sie effektiver und weniger kostspielig als Pharmakotherapie (Dobson et al., 2008). Auch bevorzugten depressive Patienten Kognitive Verhaltenstherapie gegenüber Pharmakotherapie im Verhältnis 3:1 (McHugh et al., 2013). Schließlich gibt es Beweise, dass zusätzlich Hypnose zur Verhaltenstherapie deren Effektivität steigern kann (Alladin, 2013; Kirsch et al., 1995) und dass der Behandlung mit Hypnose gegenüber antidepressiven Medikamenten deutlich der Vorzug gegeben wird (Dobbin et al., 2009).

Anmerkungen

1) FOIA ist ein 1967 in den USA in Kraft getretenes Gesetz zur Informationsfreiheit. Es gibt jedem das Recht, Zugang zu Daten von staatlichen Behörden zu verlangen (WIKIPEDIA; Anm. der Übersetzerin).

2) FDA: US-Behörde zur Anerkennung von Medikamenten

3) Ein „aktives Placebo“ ist ein aktives Medikament, welches keine Wirkung auf das zu behandelnde Problem hat. Es wurde bei klinischen Tests gelegentlich eingesetzt, um die Verblindung aufrecht zu erhalten, da aktive Placebos Nebenwirkungen haben können. So wurde Atropin bei manchen Antidepressiva-Tests als aktives Placebo eingesetzt. Was ich (damit) sagen will: da Antidepressiva bedeutendere Placebo-Effekte (und geringere oder nicht vorhandene medikamentöse Wirkung) bei Depression haben, können sie eingesetzt werden, um den Placebo-Effekt hervorzurufen. Da sie aktive Medikamente sind (auch wenn sie die Depression nicht beeinflussen), können sie als aktive Placebos gelten, wenn sie zu diesem Zweck eingesetzt werden.

Literatur

- Alladin, A. (2013). The Power of Belief and Expectancy in Understanding and Management of Depression. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 55(3), 249-271. doi: 10.1080/00029157.2012.740607
- Andrews, P. W., Thomson, J. A., Amstadter, A., & Neale, M. C. (2012). Primum non nocere: An evolutionary analysis of whether antidepressants do more harm than good. [Review]. *Frontiers in Psychology*, 3. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00117
- Babyak, M. A., Blumenthal, J. A., Herman, S., Khatri, P., Doraiswamy, P. M., Moore, K. A., . . . Krishnan, K. R. (2000). Exercise treatment for major depression: Maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosomatic Medicine*, 62 633-638.

- Clayton, A., Keller, A., & McGarvey, E. L. (2006). Burden of phase-specific sexual dysfunction with SSRIs. *Journal of Affective Disorders*, 91(1), 27-32.
- Dobbin, A., Maxwell, M., & Elton, R. (2009). A Benchmarked Feasibility Study of a Self-hypnosis Treatment for Depression in Primary Care. *International Journal of Clinical & Experimental Hypnosis*, 57(3), 293-318.
- Dobson, K. S., Hollon, S. D., Dimidjian, S., Schmaling, K. B., Kohlenberg, R. J., Gallop, R. J., . . . Jacobson, N. S. (2008). Randomized Trial of Behavioral Activation, Cognitive Therapy, and Antidepressant Medication in the Prevention of Relapse and Recurrence in Major Depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76(3), 468-477.
- Domar, A. D., Moragianni, V. A., Ryley, D. A., & Urato, A. C. (2013). The risks of selective serotonin reuptake inhibitor use in infertile women: a review of the impact on fertility, pregnancy, neonatal health and beyond. *Human Reproduction*, 28(1), 160-171. doi: 10.1093/humrep/des383
- Fountoulakis, K. N., & Möller, H. J. (2011). Efficacy of antidepressants: a re-analysis and re-interpretation of the Kirsch data. *International Journal of Neuro-Psychopharmacology*, 14(3), 405.
- Fountoulakis, K. N., Veroniki, A. A., Siamouli, M., & Moller, H. (2013). No role for initial severity on the efficacy of antidepressants: results of a multi-meta-analysis. *Ann Gen Psychiatry*, 12(1), 26.
- Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Dimidjian, S., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C., & Fawcett, J. (2010). Antidepressant Drug Effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 303(1), 47-53.
- Guy, W. (1976). Clinical global impression scale. The ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised. Volume DHEW Publ No ADM 76, 338, 218-222.
- Gartlehner, G., Hansen, R. A., Morgan, L. C., Thaler, K., Lux, L., Van Noord, M., . . . Lohr, K. N. (2011). Comparative Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants for Treating Major Depressive Disorder. *Annals of Internal Medicine*, 155(11), 772-785. doi: 10.1059/0003-4819-155-11-201112060-00009
- Hunter, A. M., Leuchter, A. F., Morgan, M. L., & Cook, I. A. (2006). Changes in Brain Function (Quantitative EEG Cordance) During Placebo Lead-in and Treatment Outcomes in Clinical Trials for Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, 163(8), 1426-1432.
- Khan, A., Fawcett, J., Lichtenberg, P., Kirsch, I., & Brown, W. A. (2012). A Systematic Review of Comparative Efficacy of Treatments and Controls for Depression. *PLoS One*, 7(7), e41778. doi: 10.1371/journal.pone.0041778
- Khin, N. A., Chen, Y. F., Yang, Y., Yang, P., & Laughren, T. P. (2011). Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72(4), 464.
- Kirsch, I. (2009). *The emperor's new drugs: Exploding the antidepressant myth*. London: The Bodley Head.
- Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J., & Johnson, B. T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine*, 5(2). Retrieved from <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0050045> doi:10.1371/journal.pmed.0050045
- Kirsch, I., Montgomery, G. H., & Sapirstein, G. (1995). Hypnosis as an Adjunct to Cognitive-Behavioral Psychotherapy: A meta-analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63(2), 214-220.
- Kirsch, I., & Sapirstein, G. (1998). Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention and Treatment*, 1 (Article 0002a). Retrieved from <http://psycnet.apa.org/journals/pre/1/2/2a/> doi:10.1037/1522-3736.1.1.12a
- Locher, C., Kossowsky, J., Gaab, J., Kirsch, I., Bain, P., & Krummenacher, P. (2015). Moderation of antidepressant and placebo outcomes by baseline severity in late-life depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 181(0), 50-60. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.062>

Antidepressiva und Placebo

- McHugh, R. K., Whitton, S. W., Peckham, A. D., Welge, J. A., & Otto, M. W. (2013). Patient preference for psychological vs. pharmacological treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review. *The Journal of clinical psychiatry*, 74(6), 595.
- Margraf, J., Ehlers, A., Roth, W. T., Clark, D. B., Sheikh, J., Agras, W. S., & Taylor, C. B. (1991). How "blind" are double-blind studies? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 59(1), 184-187.
- Molero, Y., Lichtenstein, P., Zetterqvist, J., Gumpert, C. H., & Fazel, S. (2015). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Violent Crime: A Cohort Study. *PLoS Med*, 12(9), e1001875. doi: 10.1371/journal.pmed.1001875
- Moncrieff, J., & Kirsch, I. (2015). Empirically derived criteria cast doubt on the clinical significance of antidepressant-placebo differences. *Contemporary Clinical Trials*, 43(July), 60-62.
- NICE. (2004). Depression: Management of depression in primary and secondary care. Clinical practice guideline No 23 Retrieved 24 May, 2005, from www.nice.org.uk/page.aspx?o=235213
- Quitkin, F. M., McGrath, P. J., Stewart, J. W., Ocepek-Welikson, K., Taylor, B. P., Nunes, E., . . . Klein, D. F. (1998). Placebo run-in period in studies of depressive disorders: Clinical, heuristic and research implications. *British Journal of Psychiatry*, 173, 242-248.
- Rabkin, J. G., Markowitz, J. S., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Harrison, W., Quitkin, F. M., & Klein, D. F. (1986). How blind is blind? Assessment of patient and doctor medication guesses in a placebo-controlled trial of imipramine and phenelzine. *Psychiatry Research*, 19, 75-86.
- Rosenbaum, J. F., Fava, M., Hoog, S. L., Ascroft, R. C., & Krebs, W. B. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biological Psychiatry*, 44(2), 77-87. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00126-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00126-7)
- Rutherford, B. R., Sneed, J. R., & Roose, S. P. (2009). Does study design influence outcome? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 78(3), 172-181.
- Serretti, A., & Chiesa, A. (2009). Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29(3), 259-266.
- Simon, G. E., & VonKorff, M. (1997). Prevalence, burden, and treatment of insomnia in primary care. *American Journal of Psychiatry*, 154(10), 1417-1423.
- Stone, M., Laughren, T., Jones, M. L., Levenson, M., Holland, P. C., Hughes, A., . . . Rochester, G. (2009). Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*, 339. doi: 10.1136/bmj.b2880
- Stone, M. B. (2014). The FDA Warning on Antidepressants and Suicidality — Why the Controversy? *New England Journal of Medicine*, 371(18), 1668-1671. doi: 10.1056/NEJMp1411138
- Turner, E. H., Matthews, A. M., Linardatos, E., Tell, R. A., & Rosenthal, R. (2008). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *New England Journal of Medicine*, 358, 252-260.
- Turner, E. H., & Rosenthal, R. (2008). Efficacy of antidepressants. [10.1136/bmj.39510.531597.80]. *BMJ*, 336(7643), 516-517.
- Wiegand, M. H. (2008). Antidepressants for the treatment of insomnia: a suitable approach? *Drugs*, 68(17), 2411-2417.
- Zimmerman, M., Chelminski, I., & Posternak, M. A. (2005). Generalizability of Antidepressant Efficacy Trials: Differences Between Depressed Psychiatric Outpatients Who Would or Would Not Qualify for an Efficacy Trial. *American Journal of Psychiatry*, 162(7), 1370-1372. doi: 10.1176/appi.ajp.162.7.1370